

No English title available.

Patent Number: DE2836149
Publication date: 1979-03-15
Inventor(s): SILVESTRI BRUNO
Applicant(s): ACRAF
Requested Patent: ☐ DE2836149
Application Number: DE19782836149 19780818
Priority Number(s): IT19770027414 19770909
IPC Classification: A61K31/495; A61K31/195
EC Classification: A61K31/495
Equivalents: ☐ IT1109486

Abstract

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

⑤

Int. Cl. 2:

A 61 K 31/495

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/195

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 36 149 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 36 149

⑫

Aktenzeichen: P 28 36 149.1

⑬

Anmeldetag: 18. 8. 78

⑭

Offenlegungstag: 15. 3. 79

⑳

Unionspriorität:

㉔ ㉓ ㉒

9. 9. 77 Italien 27414 A-77

⑤④

Bezeichnung: Arzneimittel zur Behandlung von Parkinsonismus

⑦①

Anmelder: Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco, A.C.R.A.F. S.p.A., Rom

⑦④

Vertreter: Glawe, R., Dr.-Ing.; Delfs, K., Dipl.-Ing.;
Moll, W., Dipl.-Phys. Dr.rer. nat.;
Mengdehl, U., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Pat.-Anwälte,
8000 München u. 2000 Hamburg

⑦②

Erfinder: Silvestrini, Bruno, Rom

BEST AVAILABLE COPY

DE 28 36 149 A 1

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.
via Amelia, 70
Rom / Italien

DR.-ING. RICHARD GLAWE, MÜNCHEN
DIPL.-ING. KLAUS DELFS, HAMBURG
DIPL.-PHYS. DR. WALTER MOLL, MÜNCHEN
DIPL.-CHEM. DR. ULRICH MENGDEHL, HAMBURG

8 MÜNCHEN 26
POSTFACH 37
LIEBHERRSTR. 20
TEL. (089) 22 65 48
TELEX 52 25 05

2 HAMBURG 13
POSTFACH 2570
ROTHENBAUM-
CHAUSSÉE 58
TEL. (040) 4 10 20 08
TELEX 21 29 21

Arzneimittel zur Behandlung
von Parkinsonismus

HAMBURG

p 8903/78
M/ma.

Patentansprüche

1. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-DOPA und Trazodon oder Etoperidon einschließlich pharmazeutisch verträglicher Additionssalze derselben mit Säuren sowie üblichen pharmazeutischen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein Verhältnis von L-DOPA zu Trazodon oder Etoperidon von etwa 12:1 bis etwa 25:1.
3. Verwendung von L-DOPA in Kombination mit Trazodon oder Etoperidon zur Behandlung von Parkinsonismus.

909811/0714

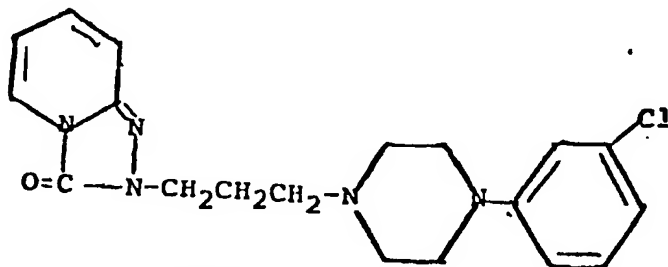
... 2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die Kombinationen von L-DOPA mit Trazodon oder L-DOPA mit Etoperidon enthalten. Die Arzneimittel der Erfindung sind insbesondere zur Behandlung von Parkinsonismus geeignet, wobei die Nebenerscheinungen des L-DOPA, die sich aus der Stimulierung des adrenergischen Systems ergeben, vermieden werden können. Die pharmakologische Wirksamkeit der Arzneimittel wird damit verbessert.

L-DOPA wird in großem Umfang in der Therapie des Parkinsonismus verwendet. Dies beruht auf der wohlbekannten Theorie, daß Parkinson-Erkrankungen und verwandte Krankheiten durch ein Ungleichgewicht zwischen dopaminergischen und cholinergischen Mechanismen auf dem Nigrostriatalniveau verursacht werden. Parkinson-Symptome zeigen sich, wenn der cholinergische Mechanismus gegenüber dem dopaminergischen hervortritt. Da L-DOPA ein Vorläufer des Dopamins ist und das adrenergische System potentialisiert, korrigiert es das oben genannte Ungleichgewicht und führt somit zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes. In diesem Zusammenhang wird auf "The Pharmacological Basis of Therapeutics", L.S. Goodman and A. Gilman, 4. Auflage, The MacMillan Company, 1970, Seite 423, Bezug genommen. Die Verabreichung von L-DOPA ruft jedoch Nebenerscheinungen hervor, die die Aktivierung des adrenergischen Systems anzeigen, beispielsweise in Form einer Stimulierung des zentralen Nervensystems, Veränderungen des Blutdrucks und im EKG, und dergleichen.

Trazodon ist eine Verbindung mit der folgenden chemischen Struktur:



909811/0714

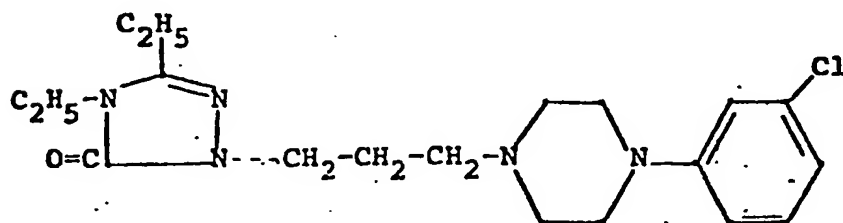
3

Trazodon ist in der US-PS 3 381 009 sowie in der JA-PS 555 140 beschrieben. Die pharmakologischen und therapeutischen Wirkungen der Verbindungen werden seiner beruhigenden, hypotensiven und analgetischen Wirkung zugeschrieben.

Die Verwendung von Trazodon bei akuten Gefäßerkrankungen, z. B. Schlaganfällen, ist in der USA-Patentanmeldung 748 421 genannt.

Eine weitere USA-Patentanmeldung, 793 336, betrifft die Verwendung von Trazodon bei der Behandlung des Parkinsonschen Tremors und anderen extrapyramidalen Syndromen.

Etoperidon ist eine Verbindung mit der folgenden chemischen Struktur:



Etoperidon ist in der US-PS 3 857 845 genannt, in der ihre pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften seinen beruhigenden, hypotensiven und analgetischen Wirkungen zugeschrieben werden.

Die oben genannte USA-Patentanmeldung 793 336 betrifft die Verwendung von Etoperidon bei der Behandlung von

Parkinsonschen Tremor und anderen extrapyramidalen Syndromen.

Es ist bekannt, daß L-DOPA, Trazodon und Etoperidon Antiparkinson-Wirkungen zeigen. L-DOPA ist wirksam gegen Rigidität und Tremor, die die Hauptsymptome des Parkinsonismus sind, wobei seine Wirkung gegen Rigidität jedoch vorherrscht. L-DOPA erzeugt außerdem Anzeichen für eine Stimulierung des adrenergischen Systems, die eine andere Ausdrucksform für den gleichen Wirkungsmechanismus sind, der für seine therapeutischen Wirkungen verantwortlich ist. Die vorgeschlagene, allgemeine Verwendung von Trazodon und/oder Etoperidon als Antiparkinsonmittel ist jedoch neu. Trazodon und Etoperidon sind wirksam gegen Tremor. Es ist weiterhin bekannt, daß Trazodon und Etoperidon adrenolytische Wirkungen zeigen.

Die Wirkungen des Arzneimittels der Erfindung sind aus den folgenden Gründen angesichts des Standes der Technik überraschend. L-DOPA ist ein Vorläufer des Dopamins und stimuliert das adrenergische System, dieser Wirkungsmechanismus ist sowohl für seine therapeutischen Wirkungen beim Parkinsonismus und seine Nebenwirkungen in Form einer Stimulierung des adrenergischen Systems verantwortlich. Dies bezüglich wird auf den obigen Artikel von L.S. Goodman und A. Gilman sowie auf "Drugs of Choice" 1976-1977, Walter Modell Ed., A. Barbeau und F. McDowell, Levodopa and parkinsonism, Philadelphia, 1970, F.A. Davis Co.; G.C. Cotzias, P.S. Papavasiliou und R. Gellene, Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-DOPA, New Eng. J. Med. 280:337-345, 1969, F.H. McDowell, J.E. Lee, T. Swift, et al. Treatment of Parkinson's syndrome with L-dihydroxy-phenyllalanine (levodopa), Ann. Intern. Med. 72:-29-35, 1970; sowie M.D.Yahr, R.C. Vuvoisin, M.J. Schear et al. Treatment of parkinsonism with levodopa, Arch. Neurol. (Chicago) 21, 343-354, 1969, Bezug genommen. Andererseits weisen Trazodon und Etoperidon adrenolytische Effekte auf, vgl. "Pharmacological Properties of AF1161, A New Psychotropic Drug", B. Silverstrini, V. Cioli, S. Burberi und B. Catanese, Int. J. Neuropharmacol, 1968, 7, 587-599, Pergamon

Press; and "Pharmacological Investigations on Etoperidone, A. New Psychotropic Agent", R. Lisciani, A. Baldini, G. deFeo, and B. Silvestrini, *Arzneim. Forschung*, im Druck. Demgemäß war zu erwarten, daß Trazodon und Etoperidon nicht nur die Nebeneffekte von L-DOPA verringern, sondern auch seine therapeutische Wirkung. Die vorliegenden Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß die Kombination von L-DOPA mit Trazodon oder L-DOPA mit Etoperidon nicht nur die Nebeneffekte des L-DOPA verringert, sondern darüber hinaus auch eine stärkere therapeutische Wirkung ergibt.

Die folgenden Versuche wurden am CF1-Mäusen mit einem Gewicht von 20-25 g durchgeführt. Trazodon und Etoperidon in Kombination mit L-DOPA wurden oral fünf Minuten vor der intraperitonären Verabreichungen von Oxotremorin bei einer Dosierung von 1mg/kg s.c., verabreicht. Die Wirkungen der Mittel bei der Oxotremorinverabreichungen wurden gemäß Silvestrini und Lisciani, B. Silvestrini, R. Lisciani, *Experimental data suggesting an adrenergic mechanism in the production of Parkinsonian symptoms*, *Curr. Ther. Res.* 20, 716-724, 1976, bestimmt. Die gemeinsame Wirkung der Mittel wurde bestimmt gemäß der Methode von Fedeli et al, L. Fedeli, L. Meneghini, F. Sangiovanni, F. Scrollini, E. Gori, *Quantitative evaluation of joint drug action*, in "Toxicological problems of drug combination", Hrsg.: S.B. Baker und G.A. Neuhaus - International Congress Series No. 254, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 231-245, 1972.

Die allgemeinen Auswirkungen auf das Verhalten und die Anzeichen bezüglich adrenergischer Stimulierung wurden gemäß dem Verfahren von Irwin untersucht, vgl. S. Irwin in "Pharmacologic techniques in drug evaluation", Hrsg.: J.H. Nodine und P.E. Siegler, Year Book Medical Publishers, Chicago, 36-54, 1964. Die LD₅₀-Werte wurden bestimmt gemäß der Methode von Litchfield und Wilcoxon, J.T. Litchfield, F.A. Wilcoxon, *J. Pharmacol Exp. Ther.* 96, 99 (1949), und zwar unter Berücksichtigung der Todesfälle, die sich innerhalb von zwei Wochen nach der Verabreichung der Drogen ergaben. Die Wirkungen der Wirkstoffkombinationen

909811/0714

wurden gemäß Berkowitz und Spector untersucht, vgl. B. Berkowitz, S. Spector, The role of brain serotonin in the pharmacologic effects of the methyl xanthines - "Serotonin and Behaviour", Hrsg.: J. Barchas und E. Usdin, Academic Press, New York and London, 137-147, 1973.

Die Wirkungen von Trazodon und Etoferidon auf die Anzeichen einer adrenergischen Stimulierung, hervorgerufen durch L-DOPA, wurden unter Berücksichtigung der Piloerektion und der Mydriasis untersucht; diese sind die typischsten Ausdrucksformen der adrenergischen Stimulierung. Es ist allgemein bekannt, daß adrenergische Mittel Mydriasis und Piloerektion hervorrufen, vgl. z.B. "Physiological Basis of Medical Practice" by Best & Taylor, Hrsg. Baillie, Tindall & Cox. Ltd. London, 1961, Seite 1303. L-DOPA wurde bei einer konstanten Dosis von 100 mg/kg verabreicht. Trazodon und Etoferidon wurden bei unterschiedlichen Dosierungen untersucht. Diese adrenergische Inhibierung durch Trazodon und Etoferidon wird im Rahmen der vorliegenden Anmeldung erstmals beschrieben. Die verwendete Methode kann wie folgt beschrieben werden: Gruppen von drei Mäusen wurden bestimmte mg von entweder Trazodon oder Etoferidon fünf Minuten vor einer konstanten Dosierung von 100 mg L-DOPA injiziert und in Perspex-Käfige (15x39x24) gesetzt. Während des Versuches hatten die Tiere keinerlei Zugang zu Nahrung oder Wasser. Jede Maus wurde bezüglich des Auftretens von Piloerektion und Mydriasis 30 Minuten lang in Abständen von fünf Minuten untersucht. Piloerektion und Mydriasis wurden gemäß dem Bewertungsschema von Irwin (1964) beurteilt.

Die erhaltenen Ergebnisse der Tabellen I und II zeigen, daß Trazodon und Etoferidon die adrenergischen Effekte von L-DOPA inhibieren, wobei die wirksamen Dosen im Verhältnis von etwa 1:12, bezogen auf L-DOPA, liegen.

Der Synergismus zwischen Trazodon oder Etoperidon und L-DOPA wurde untersucht, indem man eine konstante Dosis der ersten (3,12 mg/kg) und steigende Dosierungen von L-DOPA einsetzte.

Die Wirkungen von Trazodon und L-DOPA, jeweils in alleiniger Verabreichung und in Kombination, bei Oxotremorin-induzierten Tremor sind in Fig. 1 zusammengefaßt.

Figur 1

Die Ergebnisse zeigen einen Synergismus der Wirkungen; tatsächlich zeigen die Experimente der ermittelten Punkte der Wirkstoffkombination eine kurvenlineare Regression, die oberhalb der geraden Linie des L-DOPA, eingesetzt als Vergleichsmittel, liegen.

Die in dem Oxotremorintest mit L-DOPA und Etoperidon, jeweils allein und in Kombination erhaltenen Ergebnisse sind aus Figur 2 ersichtlich.

Figur 2

Die Wirkungen von Etoperidon und L-DOPA sind ähnlich den mit Trazodon und L-DOPA erhaltenen und zeigen wiederum eine synergistische Beeinflussung der zwei Wirkstoffe.

Die akute Toxizität des L-DOPA, sowohl allein als auch in Kombination mit Etoperidon oder Trazodon, ergibt sich aus Tabelle III.

Trazodon und Etoperidon wurden bei einer konstanten Dosis von 50 mg/kg verabreicht. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß die akute Toxizität von L-DOPA durch die gleichzeitige Verabreichung von Trazodon oder Etoperidon nicht signifikant verändert wird.

... 8

Auf der Basis der mit Tieren erhaltenen Ergebnisse wurde ein klinischer Versuch mit 20 Parkinson-Patienten unternommen. Trazodon und Etoperidon wurden mit L-DOPA im Verhältnis von 1:20 kombiniert. Die Untersuchung wurde unter Verwendung von Kapseln durchgeführt, die Trazodon oder Etoperidon in Kombination mit L-DOPA bei den folgenden Dosierungen enthielten:

<u>Trazodon oder Etoperidon</u>	<u>L-DOPA</u>
12.5	250
<hr/>	<hr/>
25	500
50	1000

Man beobachtet keinerlei Unterschiede, wenn die Wirkstoffkombinationen Trazodon-L-DOPA oder Etoperidon-L-DOPA in Form von einer die zwei aktiven Wirkstoffe enthaltenden Kapsel oder einer ein Gemisch der zwei Wirkstoffe enthaltenden Kapsel verabreicht wurden. Die Kapseln wurden vier mal täglich verabreicht. Die Behandlung begann mit der niedrigeren Dosierung und wurde allmählich in wöchentlichen Intervallen gesteigert, bis ein befriedigender therapeutischer Effekt erreicht war. Eine ähnliche Gruppe von 10 Patienten wurde allein mit L-DOPA entsprechend dem oben genannten Dosierungsschema behandelt. Die Symptome bei den Patienten wurden mit 1 bis 5 bewertet. Die Toleranz wurde auf der Basis von routinemäßigen Laboratoriumstests, Blutdruck, Herzfrequenz, ECG, EEG und der anschließenden Beurteilung des Patienten bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß die Kombination von L-DOPA mit Trazodon oder Etoperidon eine therapeutische Wirkung bei Parkinsonschen Erkrankungen bei niederen Dosierungen und bei einem geringeren Auftreten von Nebeneffekten als bei der alleinigen Verabreichung von L-DOPA auftreten. Tatsächlich ergibt sich eine befriedigende therapeutische Wirkung während der zweiten Woche, wenn die tägliche Dosierung 100 mg Trazodon oder Etoperidon und 2 g L-DOPA beträgt, oder während der dritten Woche, wenn die tägliche Dosierung 200 mg Trazodon oder Etoperidon und 4 g L-DOPA beträgt. Diese wirksamen Dosierungen sollten mit denjenigen des L-DOPA bei alleiniger Verabreichung verglichen werden, die

909811/0714

erheblich größer sind. Auf der Basis dieser Untersuchung kann geschlossen werden, daß der Bereich der täglichen therapeutischen Dosierungen der Kombination der Erfindung zwischen 100 bis 200 mg Trazodon oder Etoferidon und zwischen 2 bis 4 g L-DOPA liegt.

Tabelle I

Wirkungen von Trazodon auf L-DOPA - induzierte Piloerektion und Mydriasis bei Mäusen. L-DOPA wurde bei konstanter Dosierung von 100 mg/kg i.p. verabreicht.

Trazodon (mg/kg)		Inhibierung (%)	
p.o.		<u>Piloerektion</u>	<u>Mydriasis</u>
3.12		13	-
6.25		27 (1)	19 (2)
12.5		52 (2)	-

Die Werte (1) und (2) sind signifikant bei P kleiner als 0,01 bzw. P kleiner als 0,001.

Tabelle II

Wirkungen von Etoferidon auf L-DOPA - induzierte Piloerektion und Mydriasis bei Mäusen. L-DOPA wurde bei einer konstanten Dosierung von 100 mg/kg i.p. verabreicht.

Etoferidon (mg/kg)		Inhibierung (%)	
p.o.		<u>Piloerektion</u>	<u>Mydriasis</u>
3.12		18	-
6.25		30 (1)	24 (2)
12.5		72 (2)	-

Die Werte (1) und (2) sind signifikant bei P kleiner als 0,01 bzw. P kleiner als 0,001.

2836149

10

Tabelle III

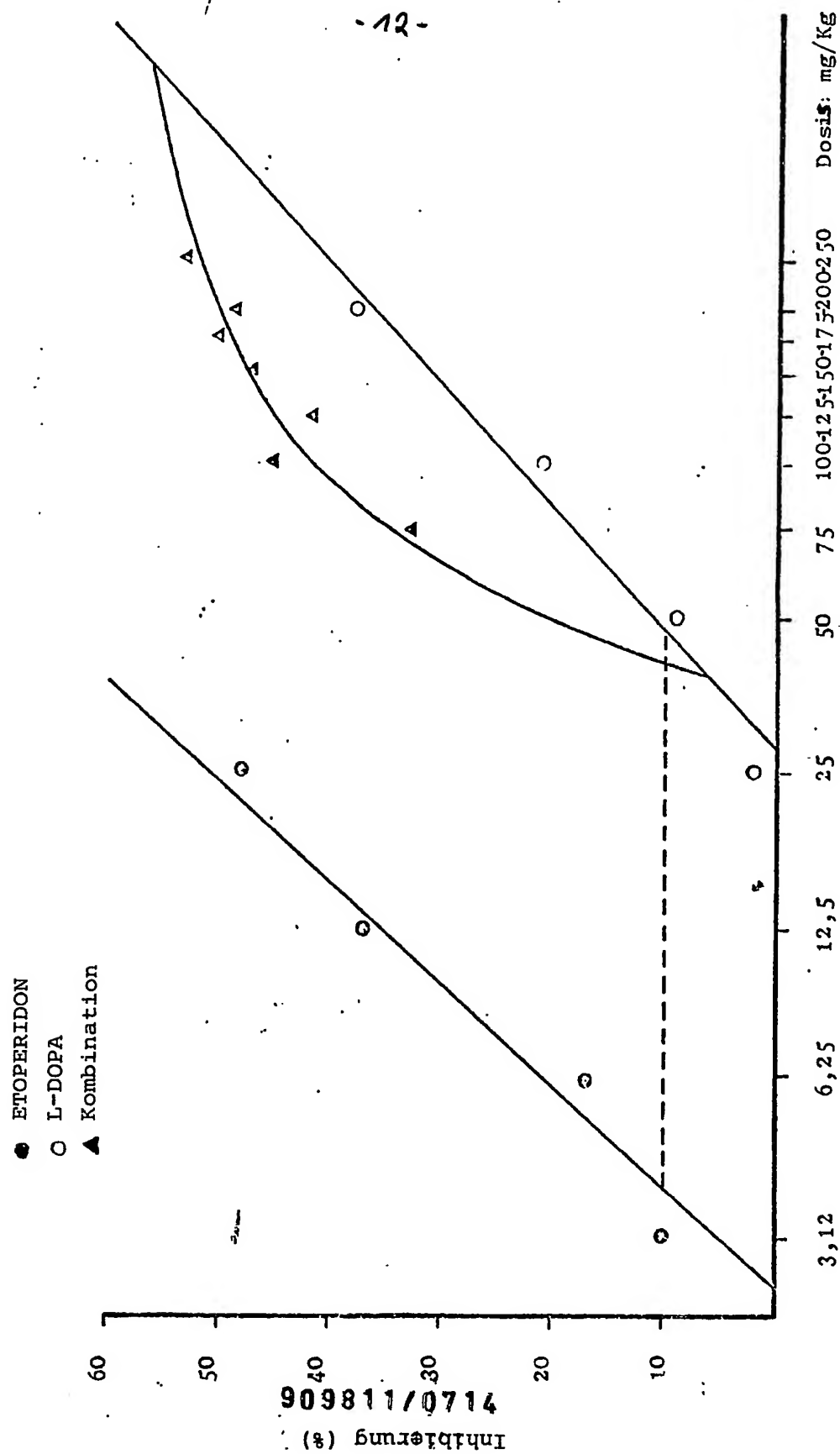
Akute Toxizität von L-DOPA bei Mäusen jeweils allein und in Kombination mit Trazodon oder Etoperidon. Trazodon und Etoperidon wurden 30 Minuten vor L-DOPA verabreicht.

Verbindung	Dosis mg/kg p.o.	Zahl der Mäuse	DL ₅₀ von L-DOPA (mg/kg i.p.)	S
	--	158	2290 (2009 - 2610)	1.5
Trazodon	50	72	2180 (1708 - 2325)	1.9
Etoperidon	50	72	1900 (1553 - 2325)	1.5

909811/0714

11
Leerseite

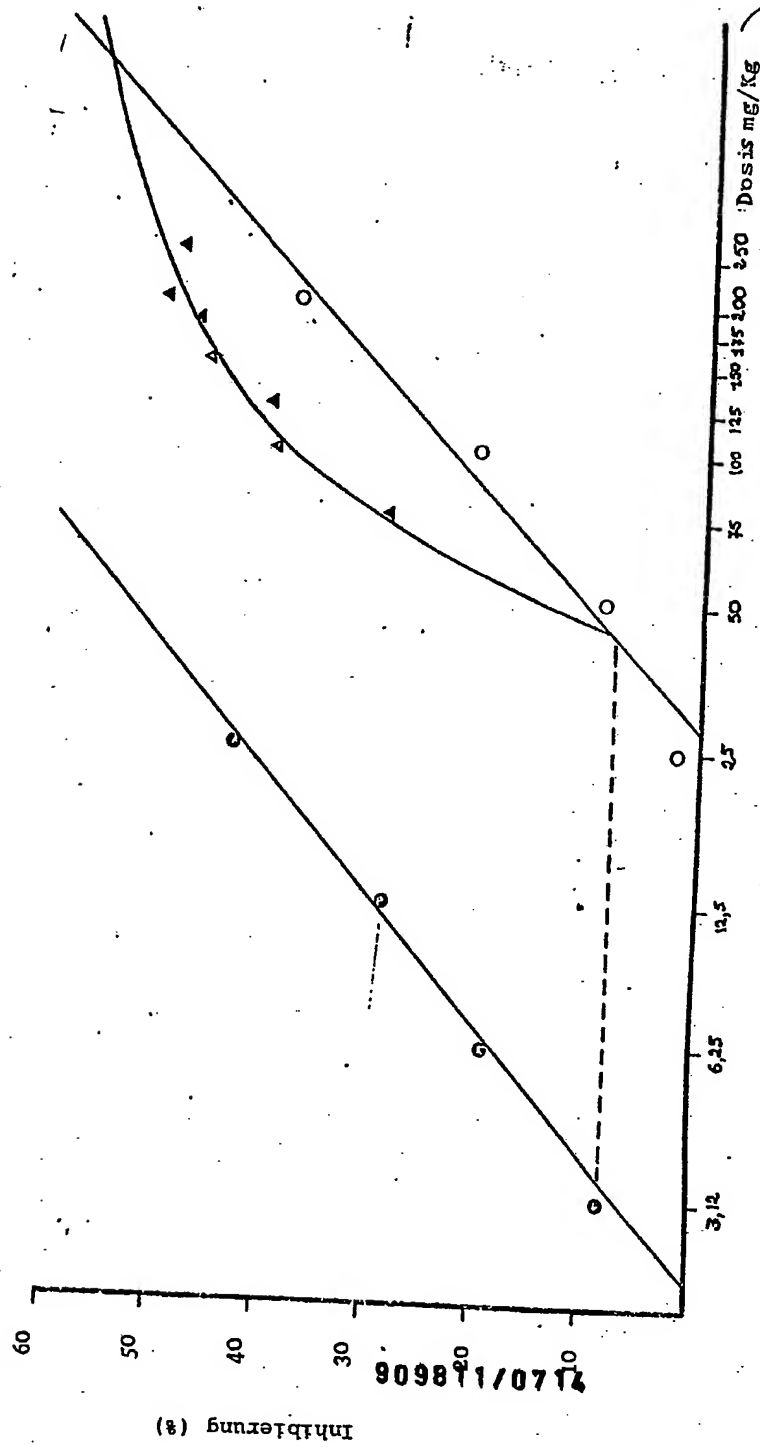
Fig. 2



2836149

Fig. 1

● TRAZODON
○ L-DOPA
▲ Kombination



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.